



INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

25 JAN 2005

10/522234

#2

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

REC'D 21 NOV 2003

WIPO PCT

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 30 OCT. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

BEST AVAILABLE COPY



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

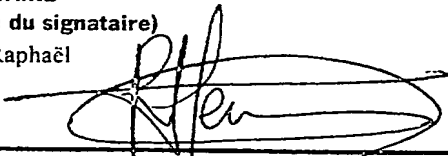



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260899

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>26 JUIL 2002</b> LIEU <b>69 INPI LYON</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0209530</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>2 6 JUIL. 2002</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>  CABINET PLASSERAUD 84 rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 09 FRANCE	
<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b> FLAMEL-0075			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date : ____/____/____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date : ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/> N° _____ Date : ____/____/____	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>  MICROCAPSULES A LIBERATION MODIFIEE DE PRINCIPES ACTIFS PEU SOLUBLES POUR L'ADMINISTRATION PER OS			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date : ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date : ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		FLAMEL TECHNOLOGIES	
Prénoms			
Forme juridique		SA	
N° SIREN		3 . 7 . 9 . 0 . 0 . 1 . 5 . 3 . 0	
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	33 Avenue du Docteur Georges Lévy	
	Code postal et ville	69200	VENISSIEUX
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

REMISE DES PIÈCES DATE <b>26 JUIL 2002</b> LIEU <b>69 INPI LYON</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0209530</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		FLAMEL-0075	
<b>6 MANDATAIRE</b>			
Nom		FLEURANCE	
Prénom		Raphaël	
Cabinet ou Société		CABINET PLASSERAUD	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	84 rue d'Amsterdam	
	Code postal et ville	75440	PARIS CEDEX 09
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		04 37 91 62 70	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		04 37 91 62 79	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		fleurance@plass.com	
<b>7 INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention ( <i>joindre un avis de non-imposition</i> ) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt ( <i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i> ):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) FLEURANCE Raphaël CPI 02-0406		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI  	

## MICROCAPSULES A LIBERATION MODIFIEE DE PRINCIPES ACTIFS PEU SOLUBLES POUR ADMINISTRATION PER OS

5 Le domaine de la présente invention est celui des systèmes à libération modifiée de principes actifs médicamenteux et/ou nutritionnels (PA), destinés à une administration par la voie orale.

La présente invention concerne ainsi des microcapsules destinées à l'administration *per os* et contenant au moins un PA peu soluble.

10 L'invention concerne également les médicaments contenant ces microcapsules évoquées ci-dessus et l'utilisation de ces dernières pour la fabrication de médicaments.

Dans le présent exposé, l'expression "*libération modifiée*", désigne indifféremment une libération du (ou des) principe(s) actif(s) débutant dès la mise en contact de la forme  
15 galénique avec son milieu de dissolution (in vivo ou in vitro) ou bien encore une libération du (ou des) principe(s) actif(s) ne débutant qu'après une durée prédéterminée allant par exemple de 0,5 à plusieurs heures. Ainsi au sens de l'invention, une prolongation de la libération correspond à un temps de libération de 50% du (ou des) principe(s) actif(s) qui est typiquement de plusieurs heures et qui peut s'étendre de 0,25 à 20 heures, par exemple.

20 L'expression "*faible solubilité*" se rapporte à des principes actifs dont la solubilité dans l'eau est inférieure à 10 g/l à 25°C.

Plus précisément, l'invention concerne des formulations pharmaceutiques à libération prolongée de principes actifs de faible solubilité, cette formulation étant  
25 constituée d'une pluralité de microcapsules constituées d'un cœur contenant le principe actif de faible solubilité et enrobé d'une couche de polymère qui contrôle la libération du PA.

Parmi les différents systèmes à libération modifiée, les systèmes galéniques à  
30 libération modifiée constitués d'une pluralité de microcapsules de type réservoir de diamètre moyen inférieur à 1000 microns, sont particulièrement avantageux. En effet, dans ces systèmes, la dose de principe(s) actif(s) à administrer se répartit entre grand nombre de microcapsules (typiquement 10 000 pour une dose de 500 mg et un diamètre de 400 microns) et ce type de système présente, de ce fait, les avantages intrinsèques suivants :

- 35
- La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération modifiée différents, permet de réaliser des profils de libération présentant plusieurs vagues de libération ou assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du PA constant;

- la sensibilité à la variabilité de la vidange gastrique est moindre, car la vidange, qui s'effectue ici sur un grand nombre de particules est statistiquement plus reproductible;
- On évite la mise en contact des tissus avec une dose élevée en PA « dose dumping ». Chaque microcapsule ne contient en effet qu'une dose très réduite en principe(s) actif(s). On s'affranchit ainsi du risque de détérioration des tissus par surconcentration locale de principe(s) actif(s) agressif;
- Il est possible de combiner plusieurs formes galéniques (libération immédiate et/ou retardée et/ou prolongée) comportant un ou plusieurs principes actifs, dans ces systèmes "multimicrocapsulaires";
- il n'induit pas de dégradation du PA;
- Le temps de séjour des microcapsules dans les parties hautes du tractus peut être prolongé, ce qui assure un accroissement de la durée de passage du (ou des) principe(s) actif(s) devant les fenêtres d'absorption et maximise ainsi la biodisponibilité du (ou des) principe(s) actif(s).

Dans le cas cependant où la solubilité du PA est faible, la réalisation d'une forme microparticulaire à libération modifiée se heurte à une difficulté importante.

La diffusion du principe actif à travers la pellicule d'enrobage entourant chaque microcapsule s'effectue sous l'action du gradient de concentration en PA dissous entre l'intérieur et l'extérieur de la microcapsule. En d'autres termes, c'est la différence de pression osmotique du PA entre l'intérieur et l'extérieur de la microcapsule qui est le moteur de la libération. La concentration interne en PA est la concentration à saturation. La concentration externe en PA est quant à elle négligeable, en conditions usuelles (dites "sink "). Le moteur de la libération est donc directement lié à la concentration à saturation du PA, c'est à dire à sa solubilité.

Pour les PA peu solubles, la concentration à saturation en PA est peu élevée et la diffusion du PA vers l'extérieur est donc a priori très lente, même pour des pellicules d'enrobage peu épaisses .

Et de toutes façons, pour des pellicules d'enrobage de faibles épaisseurs, on se heurte alors aux difficultés suivantes :

- (a) Le dépôt d'une pellicule d'enrobage de très faible épaisseur n'est pas régulier : des lacunes côtoient des zones de surépaisseurs, et la libération du PA n'est pas prolongée.
- (b) Le contrôle industriel du procédé de dépôt d'une très faible épaisseur devient très délicat et peu reproductible.

Par ailleurs, pour les pellicules d'enrobage plus épaisses, la libération du PA est extrêmement lente, voire inexistante.

Ce problème technique est d'autant plus délicat à résoudre que cela ne doit pas se faire au détriment des autres spécifications requises pour un système galénique pour l'administration de PA par voie orale, qui sont entre autres, cumulativement et pour une large gamme de PA, les suivantes :

- transit lent dans les parties hautes du tractus gastro-intestinal, reflété par un profil d'absorption in vivo sur une durée notablement supérieure à celle permise par le transit naturel (3 h +/- 1),
- absence d'irritation de la muqueuse,
- masse limitée de la forme galénique correspondant à une dose,
- coût de revient réduit.

La difficulté à modifier la libération d'un PA peu soluble explique le petit nombre de solutions techniques qui ont été proposées à ce jour.

S'agissant des systèmes galéniques, solides, multimicrocapsulaires, on connaît ceux constitués par une multiplicité de particules ou microcapsules portant chacune du principe(s) actif(s) enrobé d'une couche de pelliculage à base d'éthylcellulose, de polyvinylpyrrolidone, de stéarate de magnésium et d'huile de ricin, par exemple. Un tel système galénique est divulgué dans la demande PCT WO-96/11675. Ces microcapsules-réservoirs tirent de leur multiplicité un avantage, qui est un temps de vidange gastrique plus régulier et reproductible. De plus, leur taille comprise entre 50 et 1 000  $\mu\text{m}$  ainsi que les caractéristiques de leur enrobage permet d'accroître leur temps de transit dans les parties hautes du tractus gastro-intestinal et, par suite, de maintenir l'absorption du principe(s) actif(s) pendant tout ou partie de ce temps de séjour dans l'intestin grêle. Mais, le système galénique multimicrocapsulaire selon le WO-96/11675 est perfectible en ce qui concerne les PA peu solubles administrables oralement, car il ne propose pas de solution au problème de la diffusion d'un tel PA peu soluble à travers une pellicule d'enrobage d'une épaisseur suffisamment importante, par exemple de plusieurs microns.

Dans le domaine des microcapsules à libération modifiée de principes actifs anti-hyperglycémiant, il convient de mentionner la demande de brevet français FR-A-2816840 (cas 0065) qui divulgue des microcapsules dont le cœur est constitué par des cristaux de metformine, enrobés par une membrane de contrôle de la libération de la metformine comprenant de l'acide stéarique (50%) ou de l'huile de ricin (10%) et de l'éthylcellulose (respectivement 50 et 90 %). Ce système galénique, pour l'administration

orale de principes actifs anti-hyperglycémiques, doit permettre d'obtenir une couverture thérapeutique performante sur 24 heures en surmontant les problèmes de bipasse de la fenêtre d'absorption et de libération massive localisée de principe actif.

Cette proposition technique reste perfectible, dans la mesure où elle ne résoud pas le  
5 problème des PA faiblement solubles évoqué ci-dessus

S'agissant de l'art antérieur sur les microcapsules à libération modifiée de principe actifs peu solubles, il convient de mentionner tout d'abord la demande de brevet PCT WO-99/49846 qui décrit une préparation pharmaceutique composée de particules  
10 submicroniques (0,05 à 10  $\mu\text{m}$ ) associant un principe actif peu soluble avec un composé phospholipidique, un composé modifiant les charges de surface et un polymère bloc. Cette préparation a pour objectif d'améliorer la biodisponibilité et la stabilité du principe actif et trouve ses applications dans des formes injectables ou bien destinées à être administrées par voie oculaire ou nasale. Une forme à libération prolongée n'est obtenue qu'en cas  
15 d'injection intramusculaire.

La demande de brevet PCT WO-00/18374 décrit une invention de même nature que la précédente : le principe actif sous forme de particules submicroniques ( $< 1000 \text{ nm}$ ) est stabilisé par un composé associé à la surface des particules et mélangé à un polymère. Ce mélange peut ensuite être mis sous forme de granules ou pellets et éventuellement de  
20 comprimé. Le principe actif est rapidement dissous et c'est l'augmentation de la biodisponibilité obtenue grâce à la réduction de taille qui permet d'avoir une concentration plasmatique efficace sur une période prolongée.

La demande de brevet GB-2 202 143 décrit des sphéroïdes de diamètre supérieur à 0,5 mm et de préférence supérieur à 0,8 mm, contenant le principe actif faiblement soluble  
25 dispersé dans 70 à 99,5% de cellulose microcristalline. Cette forme matricielle ne requiert aucun enrobage contrôlant la libération du principe actif.

La demande de brevet JP-8073345 décrit un système à libération contrôlée composé d'un granulé pelliculé. Le granulé contient un principe actif faiblement soluble à pH neutre et des acides inorganiques. Ce système propose donc une solution adaptée  
30 uniquement au cas des principes actifs basiques faiblement solubles.

Enfin, le brevet européen EP-B-0 249 587 concerne une préparation solide permettant la libération lente d'une substance active, faiblement soluble ( $< 0,1 \%$  en poids). Cette préparation à libération contrôlée peut se présenter sous forme de gélules comprenant des capsules constituées de granules enrobés. Les granules comprennent le  
35 principe actif peu soluble et un solubilisant constitué par le produit commercial Cremophor® RH 40 (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée : 40 motifs oxyde d'éthylène), ainsi que d'autres additifs tels que la polyvinylpyrrolidone, la cellulose, l'amidon et le lactose. Ces granules de taille comprise entre 700 et 1120  $\mu\text{m}$  sont revêtus

d'une couche d'enrobage en éthylcellulose, permettant le contrôle de la libération. Les ingrédients des granules que sont la polyvinylpyrrolidone, la cellulose, l'amidon de maïs et le lactose, semblent être les éléments du système de gel hydrophile propre à la forme galénique selon l'EP-B-0 249 587. Ces capsules comportent donc un seul constituant  
5 (éthylcellulose) dans leur couche d'enrobage, ce qui limite ses capacités en matière de modification de la libération du principe actif. En particulier, il est douteux qu'une couche d'enrobage uniquement composée d'éthylcellulose (connue pour former des films imperméables), permette la libération d'un PA peu soluble, de manière contrôlée et industriellement reproductible, sur une durée de quelques heures, par exemple.

10

Aucune de ces demandes de brevet ne décrit des microparticules de type réservoir ou microcapsules pour lesquelles la libération prolongée du principe actif peu soluble est contrôlée par sa diffusion au travers d'une membrane ayant une épaisseur suffisante pour assurer une perméabilité contrôlée et industriellement reproductible. -Elles n'enseignent  
15 pas non plus de quelle façon aboutir à un tel système.

Devant cette vacuité de l'art antérieur, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est de proposer une forme à libération modifiée de PA peu soluble(s) constituée d'une pluralité de microcapsules, formée chacune par un cœur contenant le PA et enrobé  
20 d'une pellicule d'enrobage.

Un autre objectif de la présente invention est de fournir une pluralité de microcapsules de type réservoir de PA de faible solubilité, pour l'administration orale de ce (ou ces) dernier(s), la pellicule d'enrobage de ces microcapsules ayant une épaisseur suffisante pour assurer une perméabilité contrôlée et industriellement reproductible.

25 Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir une pluralité de microcapsules de PA peu soluble(s), de taille inférieure à 1000  $\mu\text{m}$ .

Un autre objectif de la présente invention est de proposer une forme galénique orale et constituée d'un grand nombre (par exemple de l'ordre de plusieurs milliers) de microcapsules, cette multiplicité assurant statistique-ment une bonne reproductibilité de la  
30 cinétique de transit du PA dans tout le tractus gastro-intestinal, de sorte qu'il en résulte un meilleur contrôle de la biodisponibilité et donc une meilleure efficacité.

Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir une pluralité de microcapsules de PA peu soluble(s), pour l'administration orale de ce (ou ces) dernier(s) selon un profil de libération prolongée et/ou éventuellement retardée, de telle sorte que le  
35 temps de demi-libération  $t_{1/2}$  soit compris entre 0,25 et 20 heures.

Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir une forme orale à libération modifiée dans laquelle le (ou les) PA est (sont) sous forme de pluralité de particules enrobées individuellement pour former des microcapsules et dans laquelle il est



possible de mélanger plusieurs principes actifs sous forme multimicrocapsulaire, libérés selon des temps de libération respectifs différents.

S'étant fixé tous les objectifs ci-dessus parmi d'autres, les inventeurs ont eu le  
5 mérite de mettre au point un système galénique multimicrocapsulaire à libération prolongée de PA peu soluble, par voie orale, qui, outre les propriétés visées dans les objectifs ci-dessus, possède, cumulativement et pour une large gamme de PA, les spécifications suivantes entre autres :

- absence d'irritation de la muqueuse,
- 10 - teneur en PA élevée,
- coût de revient réduit,
- qui permette d'ajuster le temps de demi-libération du PA entre 0,25 et 20 heures,
- qui soit reproductible et aisé à mettre en œuvre industriellement grâce à un rapport de la masse de la pellicule d'enrobage à la masse de la particule supérieur à 3 % p/p sec,
- 15 de préférence supérieur à 5 % p/p sec, et, plus préférentiellement encore compris entre 3 et 40 % p/p sec.

Pour ce faire, les inventeurs ont eu le mérite de découvrir après de nombreux essais des microcapsules de structure particulière qui permettent de satisfaire aux objectifs  
20 rappelés ci dessus, parmi d'autres.

A cette fin, la présente invention a pour objet un système galénique formé par des microcapsules permettant la libération modifiée d'au moins un PA peu soluble dans l'eau, à l'exclusion des anti-hyperglycémiants, destinées à être administrées par voie orale et du  
25 type de celles :

- constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et régissant la libération prolongée du (ou des) PA,
- dont le diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, de préférence compris  
30 entre 800 et 50 microns et plus préférentiellement encore compris entre 600 et 100 microns,
- dont la pellicule d'enrobage de chaque microcapsule contient les composants suivants :
  - -I-- au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides  
35 du tractus gastro-intestinal ;
  - -II-- au moins un polymère hydrosoluble (P2) ;
  - -III- au moins un plastifiant (PL) ;
  - -IV- et éventuellement au moins un agent tensioactif (TA) lubrifiant ;

à l'exclusion des pellicules d'enrobage constituées par des compositions entériques et des pellicules d'enrobage de composition ci-après:

- 1 - au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose, à savoir l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose ;
- 2 - au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N-vinylamide et/ou un poly-N-vinyl-lactame, à savoir le polyacrylamide et/ou la polyvinylpyrrolidone ;
- 3 - au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébaçates, les esters de l'alcool cétyle, l'huile de ricin, l'acide salicylique et la cutine ;
- 4 - et au moins un agent tensioactif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensioactifs anioniques, à savoir les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, et/ou parmi les tensioactifs non ioniques, à savoir les esters de sorbitan polyoxyéthylénés et/ou les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés, et/ou parmi les agents lubrifiants comme les stéarates de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, ou comme le stéaryl fumarate de sodium et/ou le béhénate de glycérol; ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits;

caractérisées:

- en ce que leur pellicule d'enrobage représente au moins 3 % p/p sec, de préférence au moins 5% p/p sec de leur masse totale,
- et en ce que les composants P1, P2, PL de la pellicule d'enrobage satisfont aux caractéristiques suivantes :
  - fraction massique en poids sec de P1 par rapport à la masse totale de l'enrobage, comprise entre 40 et 90% et de préférence entre 50 et 80%;
  - fraction massique en poids sec P2/P1+P2 comprise entre 15 et 60 % et de préférence entre 15 et 55%;

- fraction massique en poids sec PL/P1+PL comprise entre 1 et 30 % et de préférence entre 5 et 25 %.

Il est du mérite de la Demanderesse, d'avoir mis au point de façon tout à fait  
5 surprenante et inattendue, un tel système galénique permettant une diffusion du PA peu soluble au travers d'une pellicule d'enrobage des microcapsules suffisamment épaisse et sans grever le coût de revient .

Le choix d'un taux de pelliculage supérieur ou égal à 3 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la microcapsule, est une disposition particulièrement  
10 inventive, qui s'inscrit à contre courant de l'opinion technique généralement répandue dans ce domaine.

Il en va de même s'agissant des données quantitatives pour P1, P2 & PL.

Suivant un mode particulièrement préféré de réalisation de l'invention, la pellicule  
15 d'enrobage représente 3 à 40 % p/p sur sec de la masse totale des microcapsules.

De préférence, P1 est sélectionné dans le groupe de produits suivants :

- les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, de préférence l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose,
- 20 ◦ les dérivés acryliques,
- les polyvinylacétates,
- et leurs mélanges.

De préférence, P2 est sélectionné dans le groupe de produits suivants :

- 25 ◦ les dérivés hydrosolubles de la cellulose,
- les polyacrylamides,
- les poly-N-vinylamides,
- les poly-N-vinyl-lactames,
- les alcools polyvinyliques (APV),
- 30 ◦ les polyoxyéthylènes (POE),
- les polyvinylpyrrolidones (PVP) (ces dernières étant préférées),
- et leurs mélanges.

De préférence, PL est sélectionné dans le groupe de produits suivants :

- 35 ◦ le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant: glycérides acétylés, glycérolmono-stéarate, glycéryltriacétate, glycéroltributyrat,

- les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant:  
dibutylphthalate, diéthylphthalate, diméthylphthalate,  
dioctylphthalate,
- les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant :  
acétyltributylcitrate, acétyltriéthylcitrate, tributylcitrate,  
triéthylcitrate,
- les sébacates, de préférence dans le sous-groupe suivant:  
diéthylsébacate, dibutylsébacate,
- les adipates,
- les azélates,
- les benzoates,
- les huiles végétales,
- les fumarates de préférence le diéthylfumarate,
- les malates, de préférence le diéthylmalate,
- les oxalates, de préférence le diéthylloxalate,
- les succinates; de préférence le dibutylsuccinate,
- les butyrates,
- les esters de l'alcool cétylique,
- l'acide salicylique,
- la triacétine,
- les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
- la cutine,
- l'huile de ricin (celle-ci étant particulièrement préférée),
- et leurs mélanges.

Selon une variante avantageuse, la pellicule d'enrobage comprend du composant TA à raison de 2 et 20 % et de préférence entre 4 et 15 % de la masse totale de l'enrobage sec.

- De préférence, TA est sélectionné dans le groupe de produits suivants :
- les tensioactifs anioniques, de préférence dans le sous-groupe des sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés,
  - et/ou les tensioactifs non ioniques, de préférence dans le sous-groupe suivant:
    - les huiles polyoxyéthylénées de préférence l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
    - les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
    - les esters de sorbitan polyoxyéthylénés,

- les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés,
- les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc,
- les stéarylfumarates, de préférence de sodium,
- 5 ○ le béhénate de glycérol,
- et leurs mélanges.

Avantageusement, les microcapsules sont conçues de manière à pouvoir séjourner dans les parties hautes du tractus gastro-intestinal pendant d'au moins 5 heures environ, de préférence au moins 8 heures environ, et permettre ainsi l'absorption du PA pendant une durée prolongée.

Suivant un mode particulier de réalisation des microcapsules à PA peu solubles selon l'invention et selon un autre mode d'expression quantitatif, la pellicule d'enrobage comprend de 35 à 75 % d'éthylcellulose P1, de 20 à 50 % de polyvinylpyrrolidone P2, de 5 à 15 % de PL.

Cette préparation selon l'invention permet de réaliser une forme multimicrocapsulaire à libération modifiée de PA peu solubles, le temps de demi-libération du PA pouvant être ajusté entre 0,25 et 20 heures de façon reproductible grâce à l'utilisation d'une pellicule d'enrobage que l'on peut qualifier de pellicule d'enrobage de diffusion, suffisamment épaisse.

Par ailleurs, pour des PA peu solubles dont la fenêtre d'absorption est limitée, une telle pluralité de microcapsules (typiquement 10 000 pour une dose de 500 mg et un diamètre moyen de 400 microns) présente les avantages intrinsèques suivants :

- La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération retardée et contrôlée différents, permet de réaliser des profils de libération présentant plusieurs vagues de libération ou assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du PA constant.
- La variabilité de la vidange gastrique est moindre, car la vidange qui s'effectue ici sur un grand nombre de particules est statistiquement plus reproductible.
- On évite la mise en contact des tissus avec une dose élevée en PA "*dose dumping*". Chaque microcapsule ne contient en effet qu'une dose très réduite en PA. On s'affranchit ainsi du risque de détérioration des tissus par surconcentration locale de PA agressif.

- Le temps de séjour des microcapsules dans les parties hautes du tractus peut être prolongé, ce qui assure un accroissement de la durée de passage du PA devant les fenêtres d'absorption et maximise ainsi la biodisponibilité du PA.

5 Les PA peu solubles utilisés pour la préparation des microcapsules à libération modifiée, de préférence contrôlée, selon l'invention peuvent être choisis parmi au moins l'une des grandes variétés de substances actives suivantes :

antiulcéreux, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombiques, hypo-lipémifiants, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs,

10 promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs, antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, anti-inflammatoires, analgésiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques, hypnotiques, anxiolytiques, psychostimulants, anti-migraineux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou antiallergiques.

15

De préférence, le ou les PA est (sont) choisi(s) parmi les composés suivants :

prazosine, acyclovir, nifedipine, naproxen, ibuprofène, ketoprofène, fenoprofène, indométhacine, diclofenac, sulpiride, terfenadine, carbamazépine, fluoxétine, alprazolam, famotidine, ganciclovir, spironolactone, acide acétylsalicylique, quinidine, morphine,

20 amoxicilline, paracétamol, métoclopramide, vérapamil et leurs mélanges.

25

Selon une variante, le PA est constitué par au moins un supplément nutritionnel et/ou diététique, de préférence choisi parmi les vitamines, les acides aminés, les oligoéléments, les antioxydants et leurs mélanges.

S'agissant de la préparation des microcapsules selon l'invention, cela renvoie à des techniques de microencapsulation accessibles à l'homme du métier, dont les principales sont résumées dans l'article de C. DUVERNEY et J. P. BENOIT dans "L'actualité chimique", décembre 1986. Plus précisément, la technique considérée est la

30 microencapsulation par pelliculage, conduisant à des systèmes "réservoir" individualisés par opposition aux systèmes matriciels.

Pour plus de détails, on se référera au brevet EP-B-0 953 359.

Les particules de PA de granulométrie désirée et nécessaire à la réalisation des

35 microcapsules selon l'invention peuvent être des cristaux de PA pur et/ou ayant subi un prétraitement par l'une des techniques conventionnelles en la matière, comme par exemple la granulation, en présence d'au moins un agent liant classique et/ou d'un agent modifiant les caractéristiques de solubilité intrinsèque du PA.

La présente invention vise également un médicament comprenant les microcapsules telles que définies ci-dessus.

Ce médicament peut être sous forme solide : comprimé, gélule, poudre, etc ou sous forme liquide, par exemple suspension aqueuse.

5

Conformément à l'invention, il est également proposé à titre de solution aux problèmes évoqués au début du présent exposé, à savoir : libération modifiée, de préférence prolongée, de PA peu solubles, dans une forme galénique avalable aisément, le tout dans une perspective de couverture thérapeutique longue, efficace et sûre,

10 d'utiliser une pluralité de microcapsules permettant la libération modifiée d'au moins un PA peu soluble dans l'eau, à l'exclusion des anti-hyperglycémiantes, destinées à être administrées par voie orale, ces microcapsules présentant les caractéristiques suivantes :

- 15

  - elles constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et régissant la libération prolongée du (ou des) PA,
  - leur diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, de préférence compris entre 800 et 50 microns et plus préférentiellement encore compris entre 600 et 100 microns,
  - leur pellicule d'enrobage contient les composants suivants :
    - 20 → -I-- au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal ;
    - -II-- au moins un polymère hydrosoluble (P2) ;
    - -III- au moins un plastifiant (PL) ;
    - -IV- et éventuellement au moins un agent tensioactif (TA) lubrifiant ;
- 25

les composants P1, P2, PL de la pellicule d'enrobage satisfaisant aux caractéristiques suivantes :

  - ⇒ fraction massique en poids sec de P1 par rapport à la masse totale de l'enrobage, comprise entre 40 et 90% et de préférence entre 50 et 80%;
  - ⇒ fraction massique en poids sec P2/P1+P2 comprise entre 15 et 60 % et
  - 30 de préférence entre 15 et 55%;
  - ⇒ fraction massique en poids sec PL/P1+PL comprise entre 1 et 30 % et de préférence entre 5 et 25 %.
- 35

  - et cette pellicule d'enrobage représente au moins 3 % p/p sec, de préférence au moins 5% p/p sec de leur masse totale;

à l'exclusion des pellicules d'enrobage constituées par des compositions entériques et des pellicules d'enrobage de composition ci-après:

- 1 - au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose, à savoir l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose ;
- 5 2 - au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N-vinylamide et/ou un poly-N-vinyl-lactame, à savoir le polyacrylamide et/ou la polyvinylpyrrolidone ;
- 10 3 - au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébacates, les esters de l'alcool cétylique, l'huile de ricin, l'acide salicylique et la cutine ;
- 15 4 - et au moins un agent tensioactif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensioactifs anioniques, à savoir les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, et/ou parmi les tensioactifs non ioniques, à savoir les esters de sorbitan polyoxyéthylénés et/ou les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés, et/ou parmi les agents lubrifiants comme les stéarates de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, ou comme le stéaryl fumarate de sodium et/ou le béhénate de glycérol ;
- 20 ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits .
- 25

pour fabriquer un médicament à base d'au moins un PA peu soluble et administrable par voie orale, avalable aisément et qui se libère in vivo de manière contrôlée, prolongée, et éventuellement retardée.

30

Selon encore un autre de ses objets, la présente invention concerne une méthode de traitement thérapeutique, dans laquelle on a recours à un médicament tel que défini ci-dessus en tant que produit *per se* ou en tant que produit obtenu par le procédé sus-décrit.

35

L'invention sera mieux comprise sur le plan de sa composition de ses propriétés et de son obtention, à la lecture des exemples ci-après, donnés uniquement à titre d'illustration et permettant de faire ressortir les variantes de réalisation et les avantages de l'invention.



**DESCRIPTION DES FIGURES :**

- La Figure 1 représente la courbe du pourcentage de dissolution (% D) du principe actif PA, en fonction du temps (t) en heures (H), des microcapsules de l'exemple 1, dans le test de dissolution décrit dans les exemples qui suivent.
- 5 - La Figure 2 représente la courbe du pourcentage de dissolution (% D) du principe actif PA, en fonction du temps (t) en heures (H), des microcapsules de l'exemple 1, dans le test de dissolution décrit dans les exemples qui suivent.

10

**EXEMPLES**

15

**Exemple 1****Préparation de microcapsules d'Acyclovir :**

20

*Etape 1 : Granulé*

970 g d'Acyclovir et 30 g de Povidone (Plasdone® K29/32) sont préalablement mélangés à sec dans la cuve d'un granulateur à haut cisaillement (Lodige® M5MRK) pendant 5 minutes. Ce mélange pulvérulent est ensuite granulé à l'eau (200 g). Les granulés sont séchés à 40°C en étuve ventilée, puis calibrés sur grille de 500 µm. On sélectionne par  
25 tamisage la fraction 200-500 µm.

*Etape 2 : Enrobage*

700 g de granulés obtenus précédemment sont enrobés dans un appareil à lit d'air fluidisé GLATT® GPCG1 par 50.65 g d'éthylcellulose (Ethocel® 7 Premium), 50.65 g de  
30 povidone (Plasdone® K29/32), 12.35 g de stéarate de Magnésium et 9.88 g d'huile de ricin dissous dans un mélange acétone / isopropanol (60/40 m/m),.

35

Composition des microcapsules :

Ingrédient	% massique	Formule de fabrication (en g)
Granulés d'Acyclovir	<b>85.0</b>	
- Plasdone® K29/32	(2.55)	700.0L
- Acyclovir	(82.45)	
Enrobage	<b>15.0</b>	
- Ethocel® 7 Premium	(6.15)	123.5
- Plasdone® K29/32	(6.15)	
- Stearate de Magnésium	(1.50)	
- Huile de ricin	(1.20)	

5 Test :

La cinétique de libération de l'Acyclovir est déterminée par un test de dissolution (Appareil de type II selon la pharmacopée Européenne 3<sup>e</sup> édition, milieu tampon phosphate pH 6.8, volume 900 ml, température 37°C, agitation palettes 100 tours/min, détection UV 268 nm).

10

Résultat :

La Figure 1 ci-jointe montre le profil de dissolution obtenu par ces microcapsules.

15 La composition des microcapsules décrite ci-dessus permet d'obtenir un profil de dissolution caractérisé par 80% d'Acyclovir libéré à 3 heures.

20 Exemple 2Préparation de microcapsules d'amoxicilline:*Etape 1 : Granulé*

25 970 g d'amoxicilline trihydrate et 30 g de Povidone (Plasdone® K29/32) ) sont préalablement mélangés à sec dans la cuve d'un granulateur à haut cisaillement (Lodige® M5MRK) pendant 5 minutes. Ce mélange pulvérulent est ensuite granulé à l'eau (200 g).

Les granulés sont séchés à 40°C en étuve ventilée, puis calibrés sur grille de 500 µm. On sélectionne par tamisage la fraction 200-500 µm.

*Etape 2 : Enrobage*

- 5 700 g de granulés obtenus précédemment sont enrobés dans un appareil à lit d'air fluidisé GLATT® GPCG1 par g d'éthylcellulose (Ethocel® 7 Premium), g de povidone (Plasdone® K29/32) et 0.96 g d'huile de ricin dissous dans un mélange acétone / isopropanol (60/40 m/m)

10

Composition des microcapsules :

Ingrédient	% massique	Formule de fabrication (en g)
Granulés d'Amoxicilline	<b>82.0</b>	
- Plasdone® K29/32	(0.45)	700.0
- Amoxicilline trihydrate	(14.55)	
Enrobage	<b>18.0</b>	
- Ethocel® 7 Premium	(12.60)	153.6
- Plasdone® K29/32	(4.14)	
- Huile de ricin	(1.26)	

Test :

- 15 La cinétique de libération de l'amoxicilline est déterminée par un test de dissolution (Appareil de type II selon la pharmacopée Européenne 3è édition, milieu tampon phosphate pH 6.8, volume 900 ml, température 37°C, agitation palettes 100 tours/min, détection UV 240 nm).

20

Résultat :

La Figure 2 ci-jointe montre le profil de dissolution obtenu pour ces microcapsules.

- 25 La composition des microcapsules décrite ci-dessus permet d'obtenir un profil de dissolution caractérisé par 80% d'amoxicilline libérée à 4 heures.

## REVENDICATIONS

-1- Microcapsules permettant la libération modifiée d'au moins un PA peu soluble dans l'eau, à l'exclusion des anti-hyperglycémiantes, destinées à être administrées par voie orale et du type de celles :

- constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et régissant la libération prolongée du (ou des) PA,
- dont le diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, de préférence compris entre 800 et 50 microns et plus préférentiellement encore compris entre 600 et 100 microns,
- dont la pellicule d'enrobage de chaque microcapsule contient les composants suivants :
  - -I-- au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal ;
  - -II-- au moins un polymère hydrosoluble (P2) ;
  - -III- au moins un plastifiant (PL) ;
  - -IV- et éventuellement au moins un agent tensioactif (TA) lubrifiant ;

à l'exclusion des pellicules d'enrobage constituées par des compositions entériques et des pellicules d'enrobage de composition ci-après :

- 1 - au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose, à savoir l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose ;
- 25 2 - au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N-vinylamide et/ou un poly-N-vinyl-lactame, à savoir le polyacrylamide et/ou la polyvinylpyrrolidone ;
- 30 3 - au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébacates, les esters de l'alcool cétyle, l'huile de ricin, l'acide salicylique et la cutine ;
- 35 4 - et au moins un agent tensioactif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensioactifs anioniques, à savoir les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, et/ou parmi les tensioactifs non ioniques, à savoir les esters de sorbitan

*polyoxyéthylénés et/ou les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés, et/ou parmi les agents lubrifiants comme les stéarates de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, ou comme le stéarylfumarate de sodium et/ou le béhénate de glycérol; ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits .*

5 caractérisées:

- en ce que leur pellicule d'enrobage représente au moins 3 % p/p sec, de préférence au moins 5% p/p sec de leur masse totale,
- et en ce que les composants P1, P2, PL de la pellicule d'enrobage satisfont aux caractéristiques suivantes :

- 10 ➤ fraction massique en poids sec de P1 par rapport à la masse totale de l'enrobage, comprise entre 40 et 90% et de préférence entre 50 et 80%;
- fraction massique en poids sec P2/P1+P2 comprise entre 15 et 60 % et de préférence entre 15 et 55%;
- 15 ➤ fraction massique en poids sec PL/P1+PL comprise entre 1 et 30 % et de préférence entre 5 et 25 %.

-2- Microcapsules selon la revendication 1, caractérisées en ce que la pellicule d'enrobage comprend du composant TA à raison de 2 et 20 % et de préférence entre 4 et 15 % de la masse totale de l'enrobage sec.

20

-3- Microcapsules selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce que P1 est sélectionné dans le groupe de produits suivants:

- 25 ○ les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, de préférence l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose,
- les dérivés acryliques,
- les polyvinylacétates,
- et leurs mélanges.

-4- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisées en ce que P2 est sélectionné dans le groupe de produits suivants:

- 30 ○ les dérivés hydrosolubles de la cellulose,
- les polyacrylamides,
- les poly-N-vinylamides,
- les poly-N-vinyl-lactames,
- 35 ○ les alcools polyvinyliques (APV),
- les polyoxyéthylènes (POE),
- les polyvinylpyrrolidones (PVP) (ces dernières étant préférées),
- et leurs mélanges.

-5- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisées en ce que PL est sélectionné dans le groupe de produits suivants:

- le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant: glycérides acétylés, glycérolmonostéarate, glycéryltriacétate, glycéroltributyrate,
- 5 • les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant : dibutylphthalate, diéthylphthalate, diméthylphthalate, dioctyl-phthalate,
- les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant : acétyltributylcitraate, acétyltriéthylcitraate, tributylcitraate, triéthyl-citraate,
- 10 • les sébaçates, de préférence dans le sous-groupe suivant : diéthylsébaçate, dibutylsébaçate,
- les adipates,
- les azélates,
- les benzoates,
- les huiles végétales,
- 15 • les fumarates de préférence le diéthylfumarate,
- les malates, de préférence le diéthylmalate,
- les oxalates, de préférence le diéthylloxalate,
- les succinates; de préférence le dibutylsuccinate,
- les butyrates,
- 20 • les esters de l'alcool cétylique,
- l'acide salicylique,
- la triacétine,
- les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
- la cutine,
- 25 • l'huile de ricin (celle-ci étant particulièrement préférée),
- et leurs mélanges.

-6- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisées en ce que TA est sélectionné dans le groupe de produits suivants:

- 30 • les tensioactifs anioniques, de préférence dans le sous-groupe des sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés,
- et/ou les tensioactifs non ioniques, de préférence dans le sous-groupe suivant:
  - 35 ○ les huiles polyoxyéthylénées de préférence l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
  - les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
  - les esters de sorbitan polyoxyéthylénés,
  - les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés,

- les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc,
- les stéarylfumarates, de préférence de sodium,
- le béhénate de glycérol,
- 5      ○ et leurs mélanges.

-7- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisées en ce que les PA peu solubles sont choisis parmi au moins l'une des grandes variétés de substances actives suivantes :

- 10 antiulcéreux, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombiques, hypo-lipémiants, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs, promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs, antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, anti-inflammatoires, analgésiques, antiépi-leptiques, antiparkinsoniens, neuro-leptiques, hypnotiques, anxiolytiques,
- 15 psychostimulants, antimigraineux, antidépresseurs, antitussifs, antihista-miniques ou antiallergiques.

-8- Microcapsules selon la revendication 7, caractérisées en ce que le (ou les) PA peu soluble(s) est (sont) choisi(s) parmi les composés suivants : prazosine, acyclovir,

20 nifedipine, naproxen, ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen, indométhacine, diclofenac, sulpiride, terfenadine, carbamazépine, fluoxétine, alprazolam, famotidine, ganciclovir, spironolactone, acide acétylsalicylique, quinidine, morphine, amoxicilline, paracétamol, métoclopramide, vérapamil et leurs mélanges.

- 25 -9- Médicament comprenant les microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.

- 10- Médicament selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il est sous forme solide de préférence : comprimé, gélule ou poudre, ou sous forme liquide, de préférence :
- 30 suspension aqueuse.

-11- Utilisation de microcapsules permettant la libération modifiée d'au moins un PA peu soluble dans l'eau, à l'exclusion des anti-hyperglycémiantes, destinées à être administrées par voie orale, ces microcapsules présentant les caractéristiques suivantes :

- 35      ○ elles constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et régissant la libération prolongée du (ou des) PA,

- leur diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, de préférence compris entre 800 et 50 microns et plus préférentiellement encore compris entre 600 et 100 microns,
- leur pellicule d'enrobage contient les composants suivants :
  - 5       → -I-- au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal ;
  - -II-- au moins un polymère hydrosoluble (P2) ;
  - -III-- au moins un plastifiant (PL) ;
  - -IV-- et éventuellement au moins un agent tensioactif (TA) lubrifiant ;
  - 10       les composants P1, P2, PL de la pellicule d'enrobage satisfaisant aux caractéristiques suivantes :
    - ⇒ fraction massique en poids sec de P1 par rapport à la masse totale de l'enrobage, comprise entre 40 et 90% et de préférence entre 50 et 80%;
    - ⇒ fraction massique en poids sec P2/P1+P2 comprise entre 15 et 60 % et
    - 15       de préférence entre 15 et 55%;
    - ⇒ fraction massique en poids sec PL/P1+PL comprise entre 1 et 30 % et de préférence entre 5 et 25 %;
- et cette pellicule d'enrobage représente au moins 4 % p/p, de préférence au moins 5% p/p de leur masse totale;
- 20   à l'exclusion des pellicules d'enrobage constituées par des compositions entériques et des pellicules d'enrobage de composition ci-après:
  - 1 - au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un dérivé non
  - 25   hydrosoluble de la cellulose, à savoir l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose ;
  - 2 - au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N-vinylamide et/ou un poly-N-vinyl-lactame, à savoir le polyacrylamide et/ou la polyvinylpyrrolidone ;
  - 30   3 - au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébaçates, les esters de l'alcool cétylique, l'huile de ricin, l'acide salicylique et la cutine ;
  - 35   4 - et au moins un agent tensioactif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensioactifs anioniques, à savoir les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant



- préférés, et/ou parmi les tensioactifs non ioniques, à savoir les esters de sorbitan polyoxyéthylénés et/ou les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés, et/ou parmi les agents lubrifiants comme les stéarates de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, ou comme le stéarylumarate de sodium et/ou le béhénate de glycérol;*
- 5 *ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits .*
- pour fabriquer un médicament à base d'au moins un PA peu soluble et administrable par voie orale, avalable aisément et qui se libère in vivo de manière contrôlée, prolongée, et éventuellement retardée.

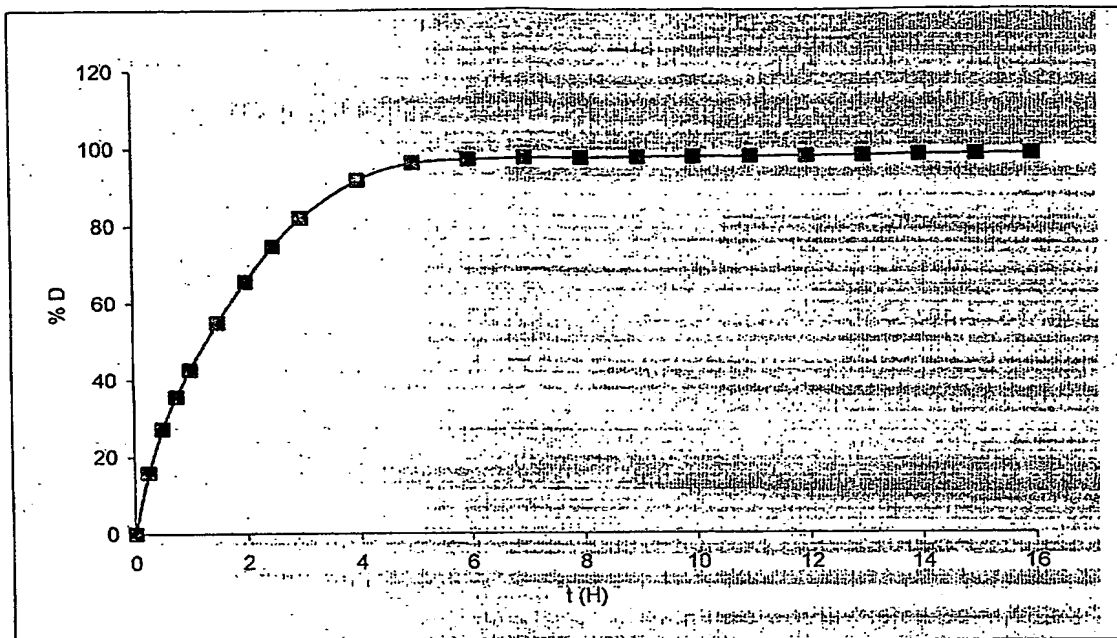


FIG. 1

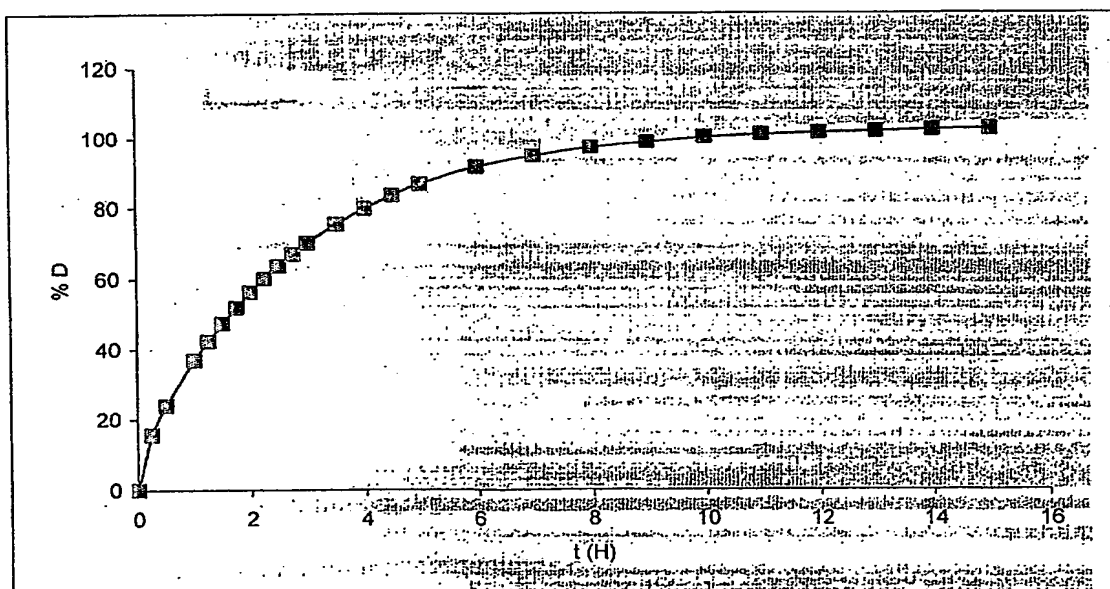


FIG. 2



# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235'02

## DÉPARTEMENT DES BREVETS

**26 bis, rue de Saint Pétersbourg**

75800 Paris Cedex 08

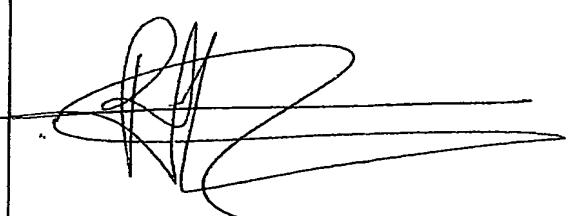
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

**Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire**

08 113 W / 260899

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire		08 113 w / 2608	
Vos références pour ce dossier (facultatif)		FLAMEL-0075	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 09530	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
MICROCAPSULES A LIBERATION MODIFIEE DE PRINCIPES ACTIFS PEU SOLUBLES POUR ADMINISTRATION PER OS			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
Raphaël FLEURANCE CABINET PLASSERAUD 84 rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 9 FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		GUIMBERTEAU	
Prénoms		Florence	
Adresse	Rue	3 route de la Garenne	
	Code postal et ville	33450	MONTUSSAN
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CASTAN	
Prénoms		Catherine	
Adresse	Rue	Le Verger du Gontey 55 chemin du May	
	Code postal et ville	69530	ORLIENAS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		MEYRUEIX	
Prénoms		Rémi	
Adresse	Rue	42 rue Hector Berlioz Le Bois Saint-Rambert	
	Code postal et ville	69009	LYON
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Le 22/01/2003 Raphaël FLEURANCE CPI 02-0406			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

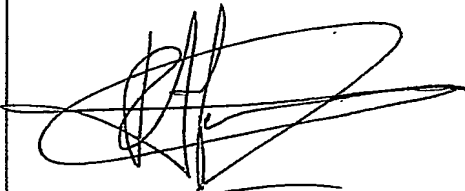
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260299

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		FLAMEL-0075	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		02 09530	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)			
MICROCAPSULES A LIBERATION MODIFIEE DE PRINCIPES ACTIFS PEU SOLUBLES POUR ADMINISTRATION PER OS			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>			
Raphaël FLEURANCE CABINET PLASSERAUD 84 rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 9 FRANCE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		SOULA	
Prénoms		Gérard	
Adresse	Rue	33 rue Nungesser	
	Code postal et ville	69330	MEYZIEU
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)			
Le 22/01/2003 Raphaël FLEURANCE CPI 02-0406			

PCT Application  
**FR0302384**



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**